

# 食品安全委員会第632回会合議事録

1. 日時 平成28年12月13日（火） 14：00～15：19

2. 場所 大会議室

## 3. 議事

### (1) 農薬専門調査会における審議結果について

- ・「キャプタン」に関する審議結果の報告と意見・情報の募集について
- ・「フェンキノトリオン」に関する審議結果の報告と意見・情報の募集について
- ・「フロメトキン」に関する審議結果の報告と意見・情報の募集について
- ・「ホルペット」に関する審議結果の報告と意見・情報の募集について
- ・「マンジプロパミド」に関する審議結果の報告と意見・情報の募集について
- ・「メピコートクロリド」に関する審議結果の報告と意見・情報の募集について

### (2) 食品安全基本法第24条の規定に基づく委員会の意見について

- ・農薬「アセフェート」に係る食品健康影響評価について
- ・農薬「ブプロフェジン」に係る食品健康影響評価について
- ・農薬「メタミドホス」に係る食品健康影響評価について

### (3) その他

## 4. 出席者

### (委員)

佐藤委員長、山添委員、吉田委員、石井委員、堀口委員、村田委員

### (事務局)

川島事務局長、東條事務局次長、松原総務課長、関野評価第一課長、  
鋤柄評価第二課長、岡田情報・勸告広報課長、池田評価情報分析官、  
箴島リスクコミュニケーション官、橘評価調整官

## 5. 配付資料

- 資料1-1 農薬専門調査会における審議結果について<キャプタン>
- 資料1-2 農薬専門調査会における審議結果について<フェンキノトリオン>
- 資料1-3 農薬専門調査会における審議結果について<フロメトキン>
- 資料1-4 農薬専門調査会における審議結果について<ホルペット>
- 資料1-5 農薬専門調査会における審議結果について<マンジプロパミド>

- 資料 1 - 6 農薬専門調査会における審議結果について<メピコートクロリド>
- 資料 2 - 1 農薬に係る食品健康影響評価に関する審議結果について<アセフェート (第 3 版) >
- 資料 2 - 2 農薬に係る食品健康影響評価に関する審議結果について<ブプロフェジン (第 3 版) >
- 資料 2 - 3 農薬に係る食品健康影響評価に関する審議結果について<メタミドホス (第 2 版) >

## 6. 議事内容

○佐藤委員長 ただ今から第632回「食品安全委員会」会合を開催いたします。

本日は6名の委員が出席です。

それでは、お手元にございます「食品安全委員会（第632回会合）議事次第」に従いまして、本日の議事を進めたいと思います。

まず、資料の確認を事務局からお願いいたします。

○松原総務課長 それでは、資料の確認をいたします。本日の資料は9点ございます。

資料 1 - 1 から資料 1 - 6 までが、いずれも同じ資料名で「農薬専門調査会における審議結果について」、資料 2 - 1 から資料 2 - 3 までが、いずれも同じ資料名で「農薬に係る食品健康影響評価に関する審議結果について」でございます。

不足の資料等はございませんでしょうか。

○佐藤委員長 よろしゅうございますか。

続きまして、議事に入る前に「食品安全委員会における調査審議方法等について」に基づく事務局における確認の結果を報告してください。

○松原総務課長 事務局において、平成27年7月1日の委員会資料1の確認書を確認しましたところ、本日の議事について同委員会決定に規定する事項に該当する委員はいらっしゃいません。

○佐藤委員長 確認書の記載事項に変更はなく、ただ今の事務局からの報告のとおりでよろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○佐藤委員長 ありがとうございます。

(1) 農薬専門調査会における審議結果について

○佐藤委員長 それでは、議事に入ります。

「農薬専門調査会における審議結果について」です。

本6件については、専門調査会から意見・情報の募集のための評価書案が提出されております。

まず、担当の吉田委員から説明をお願いいたします。

○吉田委員 それでは、御説明申し上げます。資料1から資料6までを御用意ください。

本日、6剤について御説明いたしますが、キャプタンと4つ目のホルペットにつきましては構造が非常に類似しておりますし、同時に評価したので続けてお話ししたいのですが、よろしいでしょうか。

○佐藤委員長 ただ今、吉田委員から順番を変えたいということがありましたけれども、内容的にその方がよろしいようですので、よろしいですか。

(「はい」と声あり)

○佐藤委員長 では、そのようにお願いいたします。

○吉田委員 それでは、御説明申し上げます。概要についてのみ御説明申し上げ、その後、事務局にて詳細について御説明申し上げたいと思いますので、関野さん、よろしく願いいたします。

資料1-1を御用意ください。キャプタンでございます。初版でございます。随分時間の掛った剤でございます。フタルイミド系を持つ殺菌剤です。

本剤は、毒性としては余り強くないのですが、評価書の49ページから御覧いただきますと、*in vitro*の試験の遺伝毒性の結果につきまして陽性という結果が並んでおりますが、*in vivo*については陰性が並んでいるというものでございます。

さらに、少し戻っていただきまして、ラットには発がん性がないのですけれども、40ページから始まりますICRマウスの試験におきまして、2本行われておりますが、2本ともに、マウスでは一般的に余り腫瘍の起こらない十二指腸に腺腫あるいは腺癌が増加したことから、50ページの表40にありますような、実際は51ページに書いてありますが、トランスジェニックMutaマウスを使っております試験が新たに追加データとして出され、さらに51ページ、53ページに書かれているその他試験の復帰突然変異試験をグルタチオンあるいはシステイン存在下でという実験が新たに追加されました。

これらの結果から、農薬専門調査会におかれましては、マウスにおける十二指腸の発生

機序といたしまして、61ページにメカニズムの考察がなされております。この剤につきましては、既にEPA、EU、JMPRで評価をされていたもの、それらについて主にこちらは考察としてまとめたものなのですけれども、キャプタンあるいはチオホスゲンは、恐らく高用量を暴露すると生体内にあるグルタチオンが枯渇して傷害を起こすのだけれども、食事経路での暴露のような低い用量では、グルタチオンが生体内で働いているので、DNAに傷害を起こさず、腫瘍も出ないだろうということが考察されています。恐らく日本におけます今回出されたMutaマウス及びグルタチオンあるいはシステイン存在下での新たなデータは、これをサポートするようなものと考えられまして、食品安全委員会農薬専門調査会としては、この考察を支持するという記載をされております。

食品健康影響評価ですけれども、62ページから御覧ください。本剤は、植物固有の代謝物Qが認められたのですけれども、非常に量が少ないということでありました。

また、各種毒性試験の結果は、66ページ、表50にまとめられておりますが、各国の比較をしております、右から2番目が農薬専門調査会での評価結果です。こちらを御覧いただければお分かりになりますように、比較的高い値でも毒性量が設定されております。先ほど申し上げたマウスにおける小腸の腫瘍の発生も、比較的高い用量で認められたものです。

その他認められた主な毒性変化としては、体重増加抑制というようなものです。繁殖能に対する影響はありませんでした。

マウスにおける十二指腸の結果ですけれども、腺腫及び腺癌が認められましたが、トランスジェニックマウスを用いた遺伝子突然変異試験において陰性の結果が得られたことも含め、遺伝毒性の結果を総合的に御判断いただき、キャプタンは*in vitro*で遺伝毒性を示すが、生体にとって問題となる遺伝毒性はないと考えられ、主要な発生メカニズムは遺伝毒性によるものとは考えがたく、評価に当たり閾値を設定することは可能であると御判断いただいたものです。

ウサギ及びハムスターを用いた発生毒性試験において、母動物に影響が認められている用量で、外表異常、内臓異常及び骨格異常が認められました。ラットにおいては、催奇形性はありませんでした。

また、評価対象物質ですけれども、先ほどの植物体みのQは量が少ないこと、また、認められた植物体内でのメタボライトはラットでも認められるということから、農産物及び畜産物の暴露対象物質はキャプタン（親化合物のみ）と判断いただきました。

ADIですけれども、最も低い用量で得られたNOAELがウサギの発生毒性試験②及び③を総合的に御判断いただきまして、10 mg/kg 体重/日のございました。これを安全係数の100で除しました値、0.1 mg/kg 体重/日をADIと設定いただきました。

また、急性参照用量ですけれども、今回は一般の集団と妊娠または妊娠している可能性のある女性と分かれております。まず、72ページの表51-1が一般集団です。最も低い用量で認められましたNOAELが300、マウスの薬理試験で認められた自発運動低下及び軟便で

す。こちらを根拠に安全係数の100で除しました値、3 mg/kg 体重が一般集団に対する急性参照用量となりました。

また、次の73ページ、表51-2です。妊娠または妊娠している可能性のある女性への単回投与によって起きる可能性のある変化が列記されておりますけれども、この中で最も低い用量は30、ウサギの発生毒性試験③から得られた用量です。近い容量として、②の40という単回投与による無毒性量が得られております。この低い30 mg/kg 体重を100で除した値、0.3 mg/kg 体重を妊娠または妊娠している可能性のある女性に対するARfDと評価いただいたものです。

まず、キャプタンについては以上です。

続きまして、ホルペット、資料1-4を御用意ください。

ホルペットの構造式は、12ページに記載されております。非常にキャプタンに似ています。二重構造の有無のところだけです。こちらにおいても、十二指腸の腫瘍がマウスにおいて認められたという剤でございます。

59ページから食品健康影響評価となります。ホルペットにおけます各種毒性試験の結果は、主に消化管及びマウスの十二指腸粘膜過形成に認められました。神経毒性及び繁殖能に対する影響は認められておりません。

全ての試験における無毒性量は、63ページ、表72に記載されております。こちらを御覧いただきましても、キャプタン同様、非常に高い用量のNOAELが設定されているということがお分かりになると思います。

こちらにつきましても、マウスの発がん性試験において十二指腸の腫瘍が認められたことから、遺伝毒性試験の結果を総合的に勘案した結果、ホルペットは*in vitro*において遺伝毒性を示すが、キャプタンのメカニズムと同様、生体にとって問題となる遺伝毒性はないと考えられ、腫瘍発生メカニズムは遺伝毒性によるものとは考えがたく、評価に当たり閾値を設定することは可能であると考えました。

ウサギを用いた発生毒性試験におきまして、母毒性量で水頭症及び胃の異常が認められましたけれども、母毒性のない用量では胎児への影響は認められませんでした。

評価対象物質でございますけれども、評価対象物質はホルペット（親化合物のみ）と設定しております。

各種毒性試験の結果から得られたADIですけれども、複数の試験から同じ無毒性量が得られております。それにつきましては、60ページに書かれております。イヌを用いた慢性毒性試験、ラットの発生毒性試験、ウサギの発生毒性試験から得られた無毒性量10を安全係数の100で除した値、0.1 mg/kg 体重/日をADIと設定していただいております。

急性参照用量ですけれども、まず一般の集団につきましては、急性毒性が低いということもあり、単回投与で起きる影響はないと判断いただき、ARfDの設定は必要ないと判断されています。

妊娠または妊娠している可能性のある女性に対するARfDにつきましては、70ページ、表

73に記載があります。先ほど申し上げましたように、ウサギの発生毒性試験におきまして、児動物の奇形、水頭症が認められております。こちらをエンドポイントといたしまして、無毒性量10を安全係数100で除した値、0.1 mg/kg 体重を急性参照用量としております。

これら2つを通じて、これは私の感想ですけれども、日本から出されたデータが *in vitro* における遺伝毒性がないということを示した非常にクリアな結果で、今後の毒性の評価においても非常に有用なデータだったなと思います。

続きまして、資料1-2、フェンキノトリオンです。トリケトン系の除草剤で、4-HPPDaseを阻害する剤でございます。こちらも新規です。

こちらの毒性につきましては、36ページ、食品健康影響評価を御覧ください。認められた主な毒性は、4-HPPDaseでございますので、ラットの眼が一番感受性の高いマーカーとなります。ただ、この眼の変化も大体100 ppmの混餌投与から認められているということで、血漿中チロシン濃度から申し上げても、今までの4-HPPDase阻害剤と大体同じような値かと思っております。

その他の影響として、肝肥大やマウスの胆嚢の結石等が認められております。神経毒性、繁殖能に対する影響、催奇形性及び遺伝毒性は認められておりません。

評価対象物質ですけれども、農産物中の対象物質については、フェンキノトリオン（親化合物のみ）と設定していただいております。

38ページ、表41に認められた毒性及び無毒性量の一覧が記載されております。ラットにおいては、眼が非常にセンシティブです。

4-HPPD剤は随分評価をしてきたのですけれども、今回、角膜にサブドーズ、ラットの2年間発がん性試験におきまして、一番高い用量から一段低い用量で角膜扁平上皮癌が1例認められました。たった1例でございますけれども、この用量及びさらに上の用量で、全腫瘍病変である限局性の過形成が認められていること、ラットにおける角膜の扁平上皮癌が極めて珍しいこと及び、その下の用量から持続的な炎症性刺激を示唆する角膜炎の所見が認められていることを総合的に御判断いただき、1例の変化ではありますけれども、投与によりこの腫瘍が発生したと御判断いただいたものです。

ADIですけれども、最も低い無毒性量が認められましたのが、ラットの2世代繁殖試験で得られました0.166 mg/kg 体重/日です。これを安全係数の100で除した値、0.0016 mg/kg 体重/日をADIと設定いたしました。

ARfDにつきましては、本剤に急性毒性はなく、単回投与で起こり得る変化はないと御判断いただき、ARfDの設定はなしと御判断いただいたものです。

続きまして、資料1-3を御用意ください。フロメトキンです。こちら初版になります。こちらはキノロン骨格を有する殺虫剤でございます。

39ページからが食品健康影響評価になります。本剤の毒性の特徴は、ラット及びマウスに認められた卵巣が標的だということです。それも卵巣の小卵胞、すなわちホルモンに非依存性の原始卵胞あるいは一次卵胞というところから卵胞数の減少が認められたことが毒

性の特徴です。この毒性の重要性に鑑み、多くのメカニズム試験あるいは卵胞数の測定がなされ、非常に評価に役立ったと考えております。

卵巣以外の変化といたしましては、体重及び肝臓等に認められております。

原始卵胞あるいは一次卵胞への影響は認められたのですけれども、催奇形性及び遺伝毒性は認められておりません。この点についても、本剤の特徴かなと考えております。

41ページ、表51に、認められた無毒性量及び主な変化が記載されております。

また、発がん性試験におきまして、雌ラットで卵巣腫瘍、雄マウスで小腸腺癌の発生頻度の増加が認められておりますが、本剤の遺伝毒性によるものとは考えがたく、評価に当たり閾値を設定することが可能と考えられております。

また、農産物中の評価対象物質は、親化合物のみと御設定いただいております。

先ほどの本剤の特徴である小卵胞の減少という毒性影響につきまして、そのメカニズムは明らかにされていない。いろいろメカニズム試験は提出されて、小さな卵胞から影響が出ることは分かったのですけれども、メカニズムについては、残念ながら明らかにすることはできませんでした。

まず、ADIですけれども、最も低い無毒性量が得られたのが、ウサギの発生毒性試験、0.8 mg/kg 体重/日でした。これを安全係数の100で除した値、0.008 mg/kg 体重/日をADIと設定いたしました。

ARfDにつきましては、43ページ、表52に記載されております。多くのエンドポイントが見つけれたり、その多くは先ほど申し上げた小型卵胞数の減少というエンドポイントでした。それにつきまして、食品健康影響評価、39ページの最後の段落ですけれども、フロメトキン投与による小型卵胞への影響が認められたり、そのメカニズムが明らかにされていないことから、本剤の単回投与による原始卵胞への影響を否定できないと御判断いただき、卵巣毒性に対する無毒性量を総合的に検討し、急性参照用量を2世代繁殖毒性試験における無毒性量、通常はこういう試験を急性参照用量に用いることはないのですけれども、小型卵胞への影響という毒性の重要性に鑑み、こちらをエンドポイントとされ、それで得られた無毒性量4.45を安全係数の100で除し、0.044 mg/kg 体重を急性参照用量と評価いただいたものです。

続きまして、資料1-5を御覧ください。マンジプロパミドです。こちらは第4版になりますので、変更のあったところだけ申し上げます。既にADIにつきましては設定され、変更はございませんでした。今回は、ARfDを設定いただいたものです。

40ページの食品健康影響評価を御覧ください。本剤は、マンデリック酸アミノ構造を有する殺菌剤でございます。

ADIについては、変更がないということ为先ほど申し上げました。

評価対象物質については、マンジプロパミド（親化合物のみ）と御判断いただいております。

急性参照用量につきましては、45ページ、表41に1つぽつんと急性毒性試験が載ってお

りますが、非常に急性毒性は弱いということですので、単回投与によって起こり得る影響はないと御判断いただき、ARfDの設定は必要ないと御判断いただいたものです。

続きまして、最後です。資料1-6を御用意ください。メピコートクロリドです。こちらも農薬専門調査会で評価いただくのは初めての剤となります。ヘテロ系の植物成長調整剤です。

40ページから、食品健康影響評価が記載されております。まず、各種毒性試験の結果から、本剤の標的といたしましては、体重、腎臓、尿細管の空胞化、これはイヌのみですが、あとは一般状態（振戦等）が認められたということでした。発がん性、繁殖能に対する影響、催奇形性、発達神経毒性及び遺伝毒性は認められませんでした。

各試験で認められた無毒性量は、43ページ、表45から記載されております。こちらも無毒性量は比較的高い値に設定されている剤と言うことができますと思います。

評価対象物質ですけれども、メピコートクロリド（親化合物のみ）と御判断いただいたものです。

ADIにつきましては、ラットの発達神経毒性試験の児動物での無毒性量、30 mg/kg 体重/日を安全係数の100で除した値、0.3 mg/kg 体重/日といたしました。これは親動物ではなくて児動物に対する毒性ということです。

また、急性参照用量につきましては、51ページ、表46に一覧表がございます。多くのエンドポイントがありまして、若干神経症状のようなものが認められております。急性参照用量につきましては、ADIと同じ値となりますけれども、ラットの発達神経毒性試験の児動物に認められた変化から、その無毒性量、30 mg/kg 体重/日を安全係数の100で除した値、0.3 mg/kg 体重を急性参照用量といたしました。

私からの概要の説明は以上です。

○関野評価第一課長 それでは、私から、説明が重複しない範囲で少し説明を加えたいと思います。

改めて、資料1-1と、順番が入れかわっていますが、資料1-4を御用意ください。

まず、資料1-1のキャプタンについてでございます。

最初に4ページをお開きいただきたいと思います。審議の経緯です。下ほどでございますが、最近の動きでございますと、2013年ごろから評価第三部会を中心に御議論いただきまして、2013年12月17日の評価第三部会のところから、次に御説明いたしますホルペットと同時に議論を始めてきたものでございます。それに至るまでは、それぞれの審議が行われてきた訳ですが、そこで検討されましたのが、発がん性に関する発生機序という面で、遺伝毒性の点で議論がありまして、その関係の資料を受け取った後、最終的に幹事会で審議結果を取りまとめたものになります。

剤の概要に関しましては、11ページに構造式等がございますので、御覧いただきたいと思っております。

そして、今、申し上げたように、直近のところで提出された資料の記載場所についてのみ御紹介をさせていただきますが、遺伝毒性のところでございますので、49ページから始まるところでございます。49ページ中ほどから、13. ということで遺伝毒性試験の結果をまとめたパートがございます。

次のページから、さらに次の51ページにかけまして、いつものように一覧表で整理していきまして、追加されましたのは、51ページの上から3つ目のトランスジェニックMutaマウスを使いました遺伝子突然変異試験の結果です。

それと、次の52ページ、表41に記載してございます代謝物Bを用いた復帰突然変異試験、こちらを追加されたものです。

さらに、その下にございます「14. その他の試験」の(1)復帰突然変異試験が①、②、次のページまで書いてございますが、このあたりも最終的に提出された試験でございますので、これらをもとに、先ほど吉田先生から食品健康影響評価のところでお説明いただいたような結論に至ったものでございます。

その他、毒性試験の結果ですとか食品健康影響評価につきましては、説明がかぶりますので、省略をさせていただきます。

次のホルペットについても、今、申し上げたような審議の経過を経て、キャプタンと同時に審議がなされたものでございまして、説明はほぼ同じでございますので、次に進みたいと思います。

資料1-2をお願いいたします。フェンキノトリオンでございます。

まず、3ページをお願いいたします。今回、初版の評価書でございまして、審議の経過がございまして、今年の3月29日の本委員会におきまして要請事項説明を受けた後、評価第二部会を中心に審議を行ってまいりましたものでございます。

7ページに剤の概要がございまして、こちらはトリケトン系の除草剤でございます。

新規の剤でございますので、少し薬物動態のところも含めて御説明申し上げたいと思いますが、8ページの表1にパラメータをまとめてございます。T<sub>1/2</sub>、T<sub>max</sub>、それぞれ小さい値ということで、かなり小さ目です。

9ページに参りまして、吸収率の記載がございまして、上に書いてございますが、雄雌それぞれ70%程度ということで数値が算出されてございます。

次に排泄のところ、12ページをお願いいたします。投与後72時間の段階でのデータを表4に示してございますが、主に糞中への排泄ということが確認できるかと思っております。それぞれの2つの投与量におきまして、72時間の段階ではほぼ100に近いパーセンテージで排泄が確認されていると思っております。

次に、18ページの「6. 作物残留試験」でございます。中ほどに可食部(玄米)に関する記述がございまして、親化合物及び代謝物Cに関しまして、全て定量限界未満という結果でございました。

その他動物試験の結果等、あるいは食品健康影響評価及び暴露評価対象物質に関する御

説明は、重複いたしますので、省略いたします。

次に、資料 1 - 3 をお願いいたします。フロメトキンです。

まず、審議の経過が 3 ページにございます。昨年、2015年 1 月 20 日の親委員会で要請事項説明を受けた後、評価第四部会、あるいは新しく組織替えいたしました評価第三部会で審議を行ってまいりました。こちらにも新規の剤でございますので、少し概要を御紹介いたします。

7 ページから始まります概要を御覧いただきたいと思います。本剤は、キノリン骨格を有する殺虫剤でございます。動物体内運命試験の結果は次の 8 ページから始まっております。T<sub>1/2</sub>は表 1 に書いてございますとおりでございまして、その下の吸収率を御覧いただきますと、低用量、2 mg/kg 体重のところでも少なくとも 50.2%、高用量の場合ですと少し値が落ちまして 29.8%と算出されてございます。

11 ページに排泄がございます。表の形では、次の 12 ページ、表 4 でまとめてございますが、どちらかというところ糞中へ主に排泄されているという結果でございます。

20 ページをお願いいたします。作物残留試験の結果を示してございます。最大残留値はだいこんの値となりまして、代謝物 M1 の値に関しましては、荒茶のデータが最大残留値であったということでございます。

以後、動物試験の結果ですとか暴露評価対象物質、食品健康影響評価のところは重複いたしますので、省略いたします。

次に、資料 1 - 5 をお願いいたします。こちらは殺菌剤、マンジプロパミドです。こちらに関しましては、第 4 版になります。

まず、資料の 4 ページをお願いいたします。今回は、適用拡大とインポートトレランス設定の関係で評価依頼を受けております。

剤の概要は、9 ページに記載がございます。御覧のとおり構造式をしております。

追加された資料は作物残留試験の結果でございますので、そちらを御紹介いたします。24 ページをお願いいたします。6. (1) で作物残留試験の結果の記載がございまして、下から二、三行目になりますが、今回の記述ですと、今回提出されましたホップ、最終散布 14 日後のデータの値で 53.5 mg/kg となりました。前回までの版ですと、ほうれんそうの値が最大残留値でございましたが、今回ここが追加資料の提出に伴って変更されております。

その他、評価書は記載整備等を行いまして、参考資料になっているものを追記する形でまとめてございまして、食品健康影響評価、暴露評価対象物質等に関しましては、先ほどの説明のとおりでございます。

次に、資料 1 - 6 をお願いします。メピコートクロリドです。

まず 4 ページをお願いいたします。2013 年 11 月 18 日の本委員会で要請事項説明を受けた後、適用拡大等がございました関係で要請事項説明を改めて受けた後、審議を行ってきたものになります。

9 ページに剤の概要がございまして、このような構造、ヘテロ系の植物成長調整剤でございまして。今回、初版でございまして、動物体内運命試験の結果等が次のページから始まっております。

11 ページに表 2 でまとめてありまして、 $T_{max}$ 、 $T_{1/2}$ を含めて御覧のとおり、比較的小さい目の値かと思っております。

吸収率に関しましては、その下に書いてございまして、低用量、高用量、それぞれ86.0%、77.3%と算出されております。

排泄に関しましては、12 ページから13 ページにかけて記載がございまして。表 4 が13 ページにございましてけれども、少し長目の168時間の段階でのデータですが、尿と糞それぞれ、主に尿中排泄ということが確認できるかと思っております。

次に、作物残留試験の結果に参ります。20 ページの 6. でございまして。最大残留値は、最終散布42日後のぶどうの値、2.05 mg/kgでございました。

その他の結果につきましては、重複いたしますので省略いたします。

一番最初のキャプタンに関しまして、パラメータのところの御紹介を飛ばしてしまいましたので、ちょっと戻っていただきたいと思っております。資料 1-1 をお願いいたします。お時間とらせて済みません。13 ページから始まってございまして。

動物体内運命試験の結果が13 ページにございまして。吸収率は、少なくとも81.5%と算出されております。

排泄に関しまして、15 ページになります。表 3 が16 ページにありまして、主に尿中排泄ということが確認できるかと思っております。

作物残留試験の結果も御紹介しておきます。31 ページの中ほどですが、最大残留値は、りんご（果実）の値でございました。

同様にホルペット、資料 1-4 も初版でございまして、動物体内運命試験のところを少し御紹介させていただきます。13 ページから始まってございまして。

薬物動態学的パラメータの値は、14 ページ、表 2 でまとめてございまして、御覧のとおりでございまして。

分布に関しまして、その下の表 3 にございまして、消化管への分布が多いということとございまして。

排泄に関しては、17 ページの表 5 を御覧ください。単回投与の場合、2 つの投与量で行ってございまして、主に尿中への排泄が低用量では多く、高用量になりますと、糞中での値も若干大きくなっていくという状況でございまして。

29 ページ、作物残留試験の結果でございまして。親化合物であるホルペットと代謝物 B について調べてありまして、親化合物はぶどうの値、代謝物 B に関してもぶどうの値が最大でございました。

順番が前後いたしまして申し訳ございませんでした。

以上が審議結果でございまして、内容について御了解いただければ、明日から30日間、

国民からの意見・情報の募集を行いたいと思っている議題でございます。

以上でございます。

○佐藤委員長 6剤ありましたので、長い説明をありがとうございました。

ただ今の説明の内容あるいは記載事項について、御意見あるいは御質問がございましたら、お願いいたします。

村田委員、どうぞ。

○村田委員 幾つかあるのですけれども、よろしいですか。

最初に簡単なもので、資料1-6の10ページ目の上から2行目「メピコートクロリドのジメチルピリジン環の炭素を14Cで標識した」と書いてあるのですけれども、これは多分、ジメチルピペラジンではないかと思うので、確認していただきたいと思います。構造からするとピペラジン。

○山添委員 環はそれしかない。

○村田委員 そうですね。これはそれでよくて、資料1-3のフロメトキンの急性参照用量の御説明だったのですけれども、これは私はよく分からなかったのです。表52の43ページとか44ページを見ればよろしいと思うのですが、ラットの2世代繁殖試験の小型卵胞数減少でNOAEL 4.45をとったというお話でしたけれども、この表だけ見ると、上の方に雌の4.22とか、90日亜急性毒性試験の4.27とか、近いけれども小さい値があるのですが、これをとらないのは、これは別に急性ではないということなのでしょうか。その辺を教えてくださいたいのと、全部質問してしまってよろしいですか。

○佐藤委員長 あと幾つありますか。

○村田委員 あと2つ。

○佐藤委員長 では、一つ一つ行きましょうか。

今の点について、吉田委員でよろしいですか。

○吉田委員 2世代繁殖試験の表は32ページですね。これで子供に出た方、これのF<sub>1</sub>の雌をとったという、こちらですね。これは総合評価したのかな。近い値ではあるのですが、その上が3.67と8.84ですね。

済みません。事務局、この議事録、よろしくお願いします。

○関野評価第一課長 足りないところは後ろからも補足してもらおうかもしれませんが、とりあえず一番ターゲットになるのが卵胞数ということで、まずそこで絞り込みを行っているということです。その場合、ラットの部分で言うと、マウスにも1カ所、90日の亜急性で出ているのですが、これは値も少し大きいということもあります。ラットの方は4つほどですね。2世代繁殖試験からさかのぼっていただいて、28日の亜急性までがそのあたりのエンドポイントということで着目したというのがまずあって、この中で見ますと、あとは投与量等の関係で妥当なところで御判断いただいているということだろうと。

○村田委員 公比が違うと思ってよろしいですか。

○関野評価第一課長 はい。

○村田委員 分かりました。ありがとうございます。

○横山課長補佐 少し補足させていただきますと、各試験間で、例えば90日間亜急性試験などでより低い値が出ている点については、用量設定の差も考慮しました。

あと、2世代繁殖試験の中でP世代とF<sub>1</sub>世代で、P世代の方はより低い数字があるのですけれども、これに関しては2世代にわたって実施した試験で、かつ、F<sub>1</sub>の検査なのですけれども、連続切片を切るという大変複雑な方法を用いております、この結果でも4.45という値がとれているということで、こちらを重視されたものでございます。

○村田委員 分かりました。ありがとうございます。

○佐藤委員長 よろしいですか。

○村田委員 はい。

次に進んでよろしいですか。

○佐藤委員長 では、次の質問で。

○村田委員 ぱっと見ただけなのですが、資料1-4のホルペットの71ページの「代謝物/分解物/原体混在物略称」の一番下のLというところにチオホスゲンと書いてあって、何となく恐ろしそうな感じがしたのですけれども、これは量が全然少なくて、気にしなくていいと考えてよろしいのでしょうか。

○佐藤委員長 これはどなたから。

では、山添委員。

○山添委員 これは、ほぼ非酵素的に分解として出てきて、生体内ではグルタチオンがありますので、ほとんどが処理をされるということです。ただし、実際に十二指腸、腸管に影響が出ているのは、恐らくこの代謝物がマウスではある程度出るために、出てくると考えています。

○村田委員 分かりました。

では、最後なのですが、資料1-1のキャプタンですが、これは2つ教えてください。1つは質問で、1つは意見です。

これは発がん性があるということで、遺伝毒性があるかないかはすごく大事なのだと思うのですが、51ページ、遺伝子突然変異試験をトランスジェニックMutaマウスで行って陰性だったという話なのですが、これについてよく知らないので、どういう原理で、どういうことをやったのか教えていただきたいという質問が1点。

あと意見なのですが、先ほどのお話を聞いていると、61ページの(12)の日本語がちょっと分かりにくいので、もしかしたら変えた方がいいかと思ったのです。例えば(12)の上から3行目の「生体内のグルタチオン及びタンパク質のチオール基と反応して急速に代謝される」、確かに代謝されるのでしょうけれども、これは「解毒される」の方が分かりやすいと思いました。

それから、次の段落の「十二指腸に到達したキャプタン又は代謝物が、グルタチオン及び他のチオール基と反応することに」云々と書いてあるのですが、これは反応して別のものができて、それが何か作用するみたいに読めるので、先ほどの説明だと、はっきり枯渴したというような言い回しの方がよろしいのではないかと思うので、その辺、検討していただければと思います。

○佐藤委員長 では、御質問もあったかと思しますので。

○山添委員 このトランスジェニックマウスなのですが、マウスに外来性の遺伝子を導入しまして、その外来性の遺伝子というのは、後で結局その中の断片を、既知の外来の遺伝子なので、その配列に突然変異が起きた場合には、後で検出できるような仕組みを持った遺伝子を導入してあります。

ですから、実際には、マウスにこの物質を投与して、その標的とする臓器をとってきまして、スファージというものを使って、そこから外来性の遺伝子を回収します。それを回収して、その中にどういう変異が起きたかどうかを見ることによって、どういうタイプの突然変異が起きたかを見るという試験系になっています。ですから、当然のことながら高感度で、内在性の遺伝子ではありませんので、特定のある範囲のところだけをずっと見て、

その中からどういう変化が起きたかを見るという試験系と考えていただければと思います。

○佐藤委員長 よろしいですか。

○村田委員 それで陰性だったということですね。

○佐藤委員長 そういうことですね。

では、今の質問はよろしいですね。

○吉田委員 山添先生、ありがとうございます。

今の重要な点は、このマウスも含め、既にOECDのテストガイドラインで認められたものということと、今回は何しろ十二指腸で陰性であったという、生体内では遺伝毒性は示さないという非常に重要な結果が得られたということをもう一回強調したいと思います。

○佐藤委員長 何か今の件でつけ加えることがありましたら。

○関野評価第一課長 いえ、2つ目の。

○佐藤委員長 2つ目は修文の御提案だったと思うのですけれども。

○関野評価第一課長 御指摘ありがとうございます。61ページの(12)の記述だと思います。こちらの記述に関しましては、この記載の最後に参照ということで書いてございまして、米国のEPAですとか欧州のEFSAで考察されている内容を訳した形になってございまして、実際のこの記述自体が誤解を与えるようでは本意ではございませんので、今、御指摘ありましたように直させていただきたいと思います。

加えて、ここを修正することに伴いまして、資料1-4でも同じ引用を一部してございまして、資料1-4の58ページに(3)ということで書いてございまして。2つ指摘いただいたうちの1つが5行目に、「反応」という言葉が出てきますので、ここも今の御意見ですと枯渇でしょうか。そういう形で、ここも連動して直しておくべきかと思っております。

○佐藤委員長 ありがとうございます。

修文の件は、今のような御提案でよろしいですね。関連して1-4のホルペットも修文していただくということで、よろしいでしょうか。

他に何か。

では、今の件で。

○山添委員 さっきのところで、最初の代謝のところを解毒というふうに、意味としてはそうなのですが、確かちらっと聞いたところでは、デグラデーションになっていたと思いますので、もし余り変えるとまずいということであれば、代謝分解という言い方もあります。「代謝分解される」であれば、余り英文の意味からは変わらないかなと思いますので、それも考慮していただければと思います。

○佐藤委員長 では、原文と照らして、代謝だけでは誤解を招くということなので、分解されるということが分かるように、英語に戻って見ていただいて、修文をお願いしたいと思います。

他に何か御質問ございますか。

マンジプロパミドのところなのですが、24ページ、下の方で作物残留試験、これはホップの乾花と書いてあって、53.5 mg/kgというかなり大きな数字なのですが、これは乾燥しているから、乾燥したものを重量で出していることになりますか。

○関野評価第一課長 恐らくそういうことであると思います。

○佐藤委員長 では、後でまた教えてください。

他に何か、いかがでしょうか。よろしいですか。

それでは、今、修文が幾つかあったようでございますけれども、これら6品目につきましては、意見・情報の募集手続に入ることとし、得られた意見・情報の整理、回答案の作成及び評価書案への反映を農薬専門調査会に依頼することとしたいと思います。

## (2) 食品安全基本法第24条の規定に基づく委員会の意見について

○佐藤委員長 次の議事に移ります。

「食品安全基本法第24条の規定に基づく委員会の意見について」です。

農薬3品目に関する食品健康影響評価でございます。

本件については、専門調査会における審議、意見・情報募集の手続が終了しております。

それでは、事務局から説明をお願いいたします。

○関野評価第一課長 それでは、お手元の資料の2-1から2-3まで3種類御用意ください。まとめて御説明いたします。

なお、最初に資料2-1、アセフェートについて御報告をさせていただきますが、このアセフェートの代謝物に該当しますのが資料2-3のメタミドホスでございますので、こちらも御報告の順番を2番目と3番目を入れかえさせていただいて、先にアセフェートを

御報告した後、次にメタミドホスについて御報告したいと思っております。よろしいでしょうか。

まず、資料2-1のアセフェートをお願いいたします。審議の経過は6ページに記載がございます。重版ということで第3版になりますけれども、今年の10月11日に、これまで農薬専門調査会で行ってまいりました審議結果について御報告をさせていただき、翌日から国民からの意見・情報の募集を行ったものになります。今、御紹介いたしますが、御意見をいただきましたので、改めて農薬専門調査会幹事会で審議いただきまして、まとめられた回答案につきまして、今、御報告をしたいと思えます。

本剤については、構造式等について、14ページに記載がございます。御覧の構造式でございまして、有機リン系の殺虫剤ということで、コリンエステラーゼ活性を阻害するといったところが特徴かと思えます。

なお、次のメタミドホスに関しましては、この構造式の右側のアセチルの部分が外れたものとなります。このアセフェートが代謝されますと、そういったものになってまいります。

食品健康影響評価は81ページにございますので、文章については御覧いただきたいと思えますけれども、81ページの一番下から次のページにかけまして、暴露評価対象物質の記載がございます。この評価書の中では、アセフェートと代謝物Ⅱということで、この代謝物Ⅱがメタミドホスでございます。

ADIに関しましては、前回までの版と変更なく、82ページの下から書いてございます結果でありまして、新たに今回、急性参照用量の設定を行っております。

次の83ページに結果がございまして、加えて95ページの表69で、検討対象になりましたものを一覧してございます。

この結果につきまして、30日間、意見・情報の募集を行いました。そちらは、後ろからめくっていただいて5枚ほどの紙でまとめてございますので、そちらをお開きください。

意見としては1通いただきました。その1通いただいた中で意見が5つございますので、それぞれを表の左側に記してございます。いただいた意見の内容と、それに対する回答を御説明したいと思えます。

まず1つ目の意見ですが、ADIに関してです。アメリカとかカナダの値と比べておられるということで、再考願いたいということ。アセチルコリンエステラーゼ活性阻害を持つ有機リン剤総体として評価すべきではないかということをお述べおられます。理由につきましては、その下から次のページにかけまして記述がございます。いろいろな論文等に根拠を置かれているということでございます。

それに対する回答といたしましては、食品安全委員会農薬専門調査会でのコリンエステラーゼ活性阻害に対する考え方ということで、まずは中枢神経系ですとか末梢神経系の活性阻害に対しまして、測定項目としては赤血球のデータが有用だということでやってきております。

2段落目になりますが、米国とかカナダに関しましては、我が国と少し異なりまして、コリンエステラーゼ活性について対照群と比較して統計的に有意かどうかといったところで毒性の判断をしているということですが、それに対して我々は、JMPRと同様でございますが、脳ですとか赤血球の活性阻害が20%以上あった場合を毒性の判断基準としている。このあたりの判断基準の違いをまず説明しています。

その下の段落は、我々の判断基準に沿って、御指摘の米国、カナダの設定根拠になった試験結果を整理すると、その値が以下のようになるということで、算出してみるとこうなるといったところを一応書かせていただきました。

有機リン剤総体として評価すべきという御意見がございましたので、次の2ページの3行目の回答になりますが、複合影響について回答案を加えてございます。この複合影響に関しては、現時点では国際的にも確立しておらず、基礎的な検討段階にあるということと、FAOとWHOでは、①②にありますように、安全係数の中にそういった面も考慮されているといったことを含めて記述させていただきました。

御意見の中に、我々が行った調査結果についても言及されていますので、その下の段落でそのことについても触れております。その調査結果は、情報収集ということで行ったものであって、評価そのものに関しましては、きちんとしたルールに基づいて定められた試験成績が出されていますので、そちらを根拠に、提出された試験成績を用いて評価を行っているといったことで回答案を作成しています。

いつものとおり、設定されたADIですとか急性参照用量に関して管理が適切に行われれば、安全性は担保されるということで、評価結果に基づいた管理措置が適切に行われればということで結んでございます。

2つ目の意見は、先ほどはADIでございましたが、次はARfDに関して、もっと低い値にすべきであるという御意見です。その理由としては、3ページの左側に書いてございますけれども、安全係数のことも含めて記述をしているということと、ヒトのデータを使って我々は設定しているのですが、外国の成人を対象にした試験成績を採用することはできないのではないかとといったことも含めて理由として挙げております。

それから、アメリカ、カナダとの比較という面でも意見を述べておられます。

さらに意見の3番として、発達神経毒性試験についても触れております。これらについて回答案を作成しました。

まず、2ページの下のところからになりますが、単回投与の試験であるヒトの経口投与試験①についての言及ですが、その結果、数値が16.7%だったということで、我々の判断基準に満たない値であるということ。そういったことも一応検討を行った上で無毒性量を判断しているということをまず書きました。

ラットの⑥の試験についての言及ですが、これについては米国とカナダと同様に、無毒性量は0.5であるという判断ですけれども、この試験での最小毒性量が2.5 mg/kg 体重であること、それから、活性阻害に関しては種差が認められないと判断していることから、

ヒトの試験結果を根拠にARfDを設定したと語っています。

なお、今の記述の部分で3ページの回答の上から5行目になりますが、1文字訂正させていただきたいと思います。5行目に「無毒性は男性で」という記述がありますが、「無毒性量」という書き方が正確ですので、「無毒性」の次に「量」という漢字1文字をつけ加えさせていただきたいと思います。申し訳ございません。

それから、中ほどの安全係数のところに参ります。意見の中で安全係数等について触れておりましたので、こちらに関しましては、人種ですとか健康、あるいは生活状況といったものも考慮されたものでありますという説明です。

発達神経毒性試験についても言及されておりますので、それについて最後の段落に書いてございますが、反復強制経口投与試験の結果であるということ。他に、単回投与の影響を判断できる試験があったということで、ARfDの検討対象にはしませんでしたという回答になります。

3つ目の意見です。発がん性試験で腫瘍発生が認められている。次のページに参りまして、繁殖試験で着床数の減少が認められている。そういったことを考えれば、現在の残留基準を見直して、もっと下げるように厚生労働省に申し入れるべきではないかという御意見です。

それに対する回答ですけれども、我々は今回、評価結果ということでまとめておりますので、その結果としてのADIですとかARfDに基づいて適切にリスク管理措置がとられれば、食品を介した安全性は担保されるという我々の基本スタンスを書かせていただきました。

基準について見直すべきという御意見がございますので、厚生労働省に情報提供いたしますという形で結んでございます。

4つ目の意見、5ページの中ほどになります。こちらも残留基準値に関する記載でございまして、もっと低くするように厚生労働省に求めるべきであるということ。それから、代謝物であるメタミドホスの残留にも注意を払う必要があるという意見です。

それから、もう一つ意見がございます。先にそちらを御紹介します。8ページをお願いいたします。今、御紹介した意見と同様でございまして、アセフェートの作物残留試験の結果を見た中で、代謝物であるメタミドホスも残留しているので、両者をあわせて評価すべきという御意見です。

この2つの意見に対してまとめて回答案をつくってございます。まず、メタミドホスの御指摘に対しては、最初の段落にありますとおり、メタミドホスも暴露評価対象物質に入れる必要があると判断しているということをしっかり書かせていただきました。

2段落目になりますが、評価結果に基づいて残留基準値の見直しが厚生労働省の方でされるということで、いただいた御意見は情報提供いたしますということ。

それと、意見5でアセフェートとメタミドホス、両者あわせて評価すべきということでしたので、こちらは複合影響について最初の御意見に対する回答で述べておりますので、そちらを御参照くださいということで回答案としております。

次に、メタミドホスについて報告いたします。資料2-3です。

審議の経過と剤の概要については、先ほど申し上げたように代謝物でございますので省かせていただき、食品健康影響評価は42ページから記載しております。こちらにも重版ですので、ADIは初版と変更ございません。今回、ARfDを設定いたしまして、43ページ、それから52ページの表34にまとめてございます。

これに対していただいた御意見は、最後から3枚ほどでまとめてございます。

いただいた意見に関しましては、当然、剤が違いますので、理由も含めて若干違いがございますので御紹介いたします。回答につきましては、考え方を含めて同様でございますので、少し略して説明をさせていただきたいと思っております。

こちらはお二方から御意見いただきました。

1人目の方の1つ目の御意見、意見1になります。最初の意見はADIに関してなのですが、アメリカですとか、この場合はオーストラリアの値と比べて高過ぎると、前回の初版の時も反対をされたということです。もっと低い値にすべきで、再考願いたいということでございます。

こちらに対する回答は、先ほどのアセフェートでの回答と同じでございます。我々の判断基準がコリンエステラーゼ活性阻害についてあるということ、それから、次のページに参りまして、情報収集した結果についても言及されておりますので、それについても先ほどと同様の回答案になっております。

次に、2ページ中ほどの意見2です。こちらは急性参照用量に対して、もっと低い値にすべきという意見です。理由としては、アメリカでの結果を参照し、さらにはヒトのデータを用いることは、ヒトの試験自体が倫理上の問題もあるので評価の対象にすべきではないといったことも含めて御意見いただき、さらには、意見の最後になりますが、複合毒性として評価すべきという意見です。

回答は、先ほどのアセフェートとほぼ同様の回答案としてございます。

それから、ここで御指摘いただいているヒト志願者の経口投与試験に関しては、アセフェートとメタミドホスの混合物でございます。評価書の中でも参考資料扱いと、その理由も含めて記載してございますので、それについても語ってございます。

3つ目の意見が3ページになります。こちらにもアセフェートと同じような意見でして、現行の残留基準を見直して、もっと下げるように厚生労働省に申し入れるべきということと、高い残留基準もあるので、そちらを低くすべきという意見です。

これらをまとめて回答をつくっております。今回の評価結果に基づいてリスク管理措置が適切に行われれば、食品を介した安全性は担保できるということと、厚生労働省へ情報提供いたしますという回答案としております。

最後、資料2-2、ブプロフェジンです。

まず、5ページをお願いいたします。第3版になります。適用拡大ですとかインポートトレランス設定の要請を受けた評価ということでございました。

そして、10月11日の本委員会で審議結果について御報告をさせていただいて、その後、30日間、意見・情報の募集を行いました。

剤の概要は12ページから記載がございます。チアジアジン環を有する殺虫剤でございます。

食品健康影響評価は56ページになります。

57ページにADIと急性参照用量の結果がございます。ADIは前版と変更なく、急性参照用量を今回設定してございます。

65ページの表43もあわせて御覧いただければと思います。

今回の意見・情報の募集の結果ですが、資料の最後の紙を1枚逆からめくっていただいた形で2ページにまとめてございます。お一方から意見をいただきました。

1つ目に関しましては、現行の残留基準で計算をされておりまして、基準の見直しを厚生労働省に申し入れるべきではないかということでございます。

それに対する回答は、2段落目になりますけれども、残留基準値の設定は厚生労働省が行っているということと、あと、今回の評価結果に基づいて適切な管理措置が実施されれば、食品を介した安全性が担保されるという記述です。

摂取量の関係での御意見ですので、評価書の中に別紙6としてつけてございます算出方法についての説明も加えさせていただき、さらには基準値の見直しということですので、厚生労働省に情報提供するという形で結んでおります。

最後のページ、2つ目の意見です。急性参照用量について再考すべきということで、発達神経毒性試験が行われていないことを理由に挙げてございます。

こちらに関しては、1つ目の剤でも同じような回答でございましたが、現在、ルールに基づいて求められている試験成績の中には、発達神経毒性試験が含まれていないということでありまして、また加えて、胎児ですとか児動物への影響は発生毒性試験ですとか繁殖試験等で評価ができますので、適切にそちらで評価されているという形で結ばせていただいております。

済みません。1点、説明が間違っていました。メタミドホスのADIに関しては変更なしと申し上げましたが、端数の処理の関係で、値自体は変わってございます。

資料2-3の42ページをお願いいたします。ADI 0.00056 mg/kg 体重/日と書いてございます。前版までは、0.0006でございました。ここは詳細なデータが今回の評価に当たって提出され、1桁下まで明らかになりましたので、より精緻な数字に置き直したということで、数字自体は変更されております。申し訳ございませんでした。

報告は以上になります。

○佐藤委員長 ありがとうございます。

ただ今の説明の内容あるいは記載事項について、御意見、御質問がありましたら、お願いいたします。特にございませんか。

それでは、本件については、農薬専門調査会におけるものと同じ結論、すなわちアセフエートのADIを0.0024 mg/kg 体重/日、ARfDを0.1 mg/kg 体重と設定する。ブプロフェジンのADIを0.009 mg/kg 体重/日、ARfDを0.5 mg/kg 体重と設定する。メタミドホスのADIを0.00056 mg/kg 体重/日、ARfDを0.003 mg/kg 体重と設定するという事によろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○佐藤委員長 ありがとうございます。

(3) その他
---------

○佐藤委員長 他に議事はありますか。

○松原総務課長 ございません。

○佐藤委員長 これで本日の委員会の議事は全て終了いたしました。

次回の委員会会合は、来週12月20日火曜日14時から開催を予定しております。

また、14日水曜日14時から「農薬専門調査会評価第三部会」が非公開で、来週19日月曜日14時から「添加物専門調査会」が公開で、同じく14時から「微生物・ウイルス専門調査会」が公開で、それぞれ開催される予定となっております。

以上をもちまして、第632回「食品安全委員会」会合を閉会いたします。

どうもありがとうございました。